

Reference 22

22

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-309575

(P2000-309575A)

(43) 公開日 平成12年11月7日 (2000.11.7)

(51) Int.Cl.⁷

C 07 D 233/72

識別記号

F I

テマコト⁸ (参考)

C 07 D 233/72

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 16 頁)

(21) 出願番号 特願平11-120780

(22) 出願日 平成11年4月27日 (1999.4.27)

(71) 出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72) 発明者 山野 徹

兵庫県伊丹市大鹿4丁目73番地 パレ緑ヶ丘公園608号

(72) 発明者 川田 満

兵庫県尼崎市塙口町1丁目22番1号-108

(72) 発明者 百瀬 祐

兵庫県宝塚市すみれが丘3丁目2番1-213号

(74) 代理人 100114041

弁理士 高橋 秀一 (外2名)

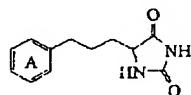
(54) 【発明の名称】 新規ヒダントイン誘導体およびその製造法

(57) 【要約】

【課題】 光学活性5-フェニル-2-ヒドロキシ吉草酸類を製造するために重要な合成中間体である新規ヒダントイン誘導体を提供する。

【解決手段】

【化1】

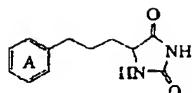


(式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。) で表される化合物またはその塩。

【特許請求の範囲】

【請求項1】式：

【化1】



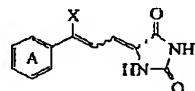
(式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。)で表される化合物またはその塩。

【請求項2】環Aが、無置換または少なくとも一つの電子吸引基で置換されているベンゼン環である請求項1記載の化合物。

【請求項3】環Aの3位置換基が水素またはアルコキシ基であり、4位置換基が置換されていてもよいスルホニルオキシ基である請求項1記載の化合物。

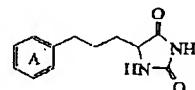
【請求項4】式：

【化2】



(式中、Xは水素または塩素を示し、波線は幾何異性体を含むことを示し、環Aは前記と同意義を示す。)で表されるジエン誘導体またはその塩を還元することを特徴とする式：

【化3】



(式中、記号は前記と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、新規ヒダントイン誘導体およびその製造法に関するものである。本発明化合物は、更に光学活性5-フェニル-2-ヒドロキシ吉草酸類に誘導され、血糖および血中脂質低下作用を有する光学活性2,4-オキサゾリジンジオン誘導体の合成原料として供することができる。また、新規ヒダントイン誘導体は、医薬、農薬、動物薬、商業用化学物質、他の化学製品の合成中間体としても有用なものとして供することができる。

【0002】

【従来の技術】光学活性2,4-オキサゾリジンジオン誘導体は、血糖および血中脂質低下作用を有する化合物であることが既に特開平9-194467号公報に報告されており、公知化合物である。この光学活性2,4-オキサゾリジンジオン誘導体は、光学活性5-フェニル-2-ヒドロキシ吉草酸類を経由して製造される。当該光学活

性5-フェニル-2-ヒドロキシ吉草酸類の製造法としては、特開平9-194467号公報にリバーゼによる光学分割を用いる方法が報告されている。また、特開平10-120621号公報および特開平10-120622号公報には、不斉還元を用いて、光学活性5-フェニル-2-ヒドロキシ吉草酸類を製造する方法が報告されている。ケトエステルの還元反応によるパン酵母を用いた製造方法は、特開平10-84987号公報に報告されている。さらに、関連化合物である光学活性2-ハロゲノ-4-フェニル酪酸誘導体の製造法としては、ラセミ体のヒダントイン誘導体を酵素化学的に不斉加水分解し、ジアゾ化、ハロゲノ化する方法が知られている(特公平8-9569号公報)。同種のヒダントイナーゼを用いた反応が、醸酵工学, 61, 139 (1983)に報告されている。

【0003】

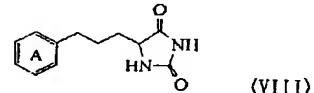
【発明が解決しようとする課題】前述の公知技術に照らしても、工業的に応用可能な光学活性5-フェニル-2-ヒドロキシ吉草酸類の製造法は知られていない。従つて、工業化の見地から、より安価な、また環境にも配慮した光学活性5-フェニル-2-ヒドロキシ吉草酸類の製造法の開発が望まれている。本発明においては、該光学活性5-フェニル-2-ヒドロキシ吉草酸類を製造するために重要な合成中間体である新規ヒダントイン誘導体を提供するのが目的である。また、医薬、農薬、動物薬、商業用化学物質、他の化学製品の合成中間体としても有用な新規ヒダントイン誘導体を提供することも目的である。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、 α , β -不飽和アルデヒド誘導体とヒダントインまたはヒダントイン誘導体とを総合してジエン誘導体を製造し、更にこれを還元することにより新規ヒダントイン誘導体を得ることを知見し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、

(1) 式：

【化4】



(VIII)

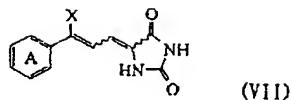
(式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環を示す。)で表される化合物またはその塩；

(2) 環Aが、無置換または少なくとも一つの電子吸引基で置換されているベンゼン環である前項1記載の化合物；

(3) 環Aの3位置換基が水素またはアルコキシ基であり、4位置換基が置換されていてもよいスルフォニルオキシ基である前項1記載の化合物；

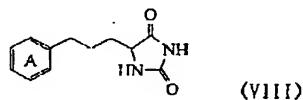
(4) 式：

【化5】



(式中、Xは水素または塩素を示し、波線は幾何異性体を含むことを示し、環Aは前記と同意義を示す。)で表されるジエン誘導体またはその塩を還元することを特徴とする式：

【化6】



(式中、記号は前記と同意義を示す。)で表される化合物またはその塩の製造法；等である。上記化合物(VI I)および(VIII)における環Aは置換されていてもよいベンゼン環である。該置換基はベンゼン環上に0ないし5個有していてもよい。好ましくは置換可能な任意の位置に1個ないし2個の置換基を有するベンゼン環である。該置換基としては、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよいチオール基、エステル化されていてもよいカルボキシル基等が挙げられる。これらは複数個同時に存在してもよい。

【0005】該炭化水素基としては、例えば脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、芳香族炭化水素基、芳香脂肪族炭化水素基が挙げられる。該脂肪族炭化水素基としては、炭素数1から15の直鎖状あるいは分岐鎖状の脂肪族炭化水素基、例えば、炭素数1から10のアルキル基、炭素数2から10のアルケニル基、炭素数2から10のアルキニル基が挙げられる。アルキル基の好ましい例としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどが挙げられる。アルケニル基の好ましい例としては、例えば、ビニル、アリル(allyl)、イソプロペニル、1-プロペニル等が挙げられる。アルキニル基の好ましい例としては、例えば、エチニル、2-プロピニル、3-ブチニル等が挙げられる。脂環式炭化水素基としては、炭素数3から12の飽和あるいは不飽和の脂環式炭化水素基、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基等が挙げられる。シクロアルキル基の好適な例としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロ[2.2.2]オクチル等が挙げられる。シクロアルケニル基の好適な例としては、例えば2-シクロペンテニル-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、シクロアルカジエニル基の好適な例としては2,4-シクロヘプタジエニル

等が挙げられる。該芳香族炭化水素基としては、炭素数6から16の単環式あるいは縮合多環式芳香族炭化水素が挙げられる。その好適な例としては、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル等のアリール(aryl)基が挙げられる。該芳香脂肪族炭化水素基としては、炭素数7～9のフェニルアルキル、例えばベンジル、フェネチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピルが、炭素数11～13のナフチルアルキル、例えば α -ナフチルメチル、 α -ナフチルエチル等が挙げられる。

【0006】該炭化水素基の置換基としては、例えば、炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、フェニル、ナフチルなどの炭素数6～10のアリール基、ベンジルなどの炭素数7～11のアラルキル基、1～2個の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、アミジノ基、炭素数2～8のアシル基、1～2個の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、1～2個の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基、カルボキシル基、炭素数2～8のアルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、炭素数1～5のアルコキシ基、炭素数2～5のアルケニルオキシ基、炭素数3～7のシクロアルキルオキシ基、炭素数7～11のアラルキルオキシ基、フェニルオキシ、ナフチルオキシなどの炭素数6～10のアリールオキシ基、メルカブト基、炭素数1～4のアルキルチオ基、炭素数7～11のアラルキルチオ基、フェニルチオなどの炭素数6～10のアリールチオ基、スルホ基、シアノ基、アジド基、ニトロ基、ニトロソ基、フッ素、塩素、臭素、沃素などのハロゲン、置換基を有していてもよい複素環基、例えば置換基を有していてもよいチエニル、置換基を有していてもよいフリル、置換基を有していてもよいピロリジノ、置換基を有していてもよいオキサゾリル、置換基を有していてもよいチアゾリルなどの複素環基が挙げられる。該複素環基が有していてもよい置換基としては、例えば、炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、フェニル、ナフチルなどの炭素数6～10のアリール基、ベンジルなどの炭素数7～11のアラルキル基、フリル、ピロリジノ、オキサゾリル、チアゾリルなどの複素環基が挙げられる。環Aで示されるベンゼン環が置換基として有していてもよい複素環基としては、硫黄原子、窒素原子または/および酸素原子を少なくとも1個有する单環または縮合環の複素環である。例えば1個の硫黄原子、窒素原子または酸素原子を含む5～7員複素環基、2～4個の窒素原子を含む5～6員複素環基、1～2個の窒素原子および1個の硫黄または酸素原子を含む5～6員複素環基が挙げられる。これらの複素環は2個以下の窒素原子を含む6員環、ベンゼン環

または1個の硫黄原子を含む5員環と縮合していくてもよい。このような複素環基の具体的な例としては、例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、2-ピラジニル、2-ピロリル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-トリアゾール-3-イル、1,2,3-トリアゾール-4-イル、テトラゾール-5-イル、ベンズイミダゾール-2-イル、インドール-3-イル、1H-インダゾール-3-イル、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル、1H-ピロロ[4,5-b]ピリジン-2-イル、1H-ピロロ[4,5-c]ピリジン-2-イル等が挙げられる。該複素環基の置換基としては、前記の炭化水素基の置換基と同様のものが挙げられる。該ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられる。とりわけフッ素、塩素が好ましい。

【0007】前記置換されていてもよい水酸基としては、水酸基、置換されていてもよいスルホニルオキシ基($R^3SO_2O^-$)、有機酸カルボニルオキシ基($R^4CO_2^-$)、式 R^9O^- で表される基等が挙げられる。置換されていてもよいスルホニルオキシ基($R^3SO_2O^-$)および有機酸カルボニルオキシ基($R^4CO_2^-$)の R^3 および R^4 としては、アルキル基(例:メチル、エチル、n-, i-プロピル基等の C_{1-6} アルキル基)、芳香族基(例:メチル、エチル、n-, i-プロピル基等の C_{1-6} アルキル基やニトロ基等によって置換されていてもよいフェニル基)等が挙げられる。置換されていてもよいスルホニルオキシ基の具体例としては、メチルスルホニルオキシ基、エチルスルホニルオキシ基などのアルキルスルホニルオキシ基、フェニルスルホニルオキシ基、トリルスルホニルオキシ基、ニトロフェニルスルホニルオキシ基などの芳香族スルホニルオキシ基等が挙げられる。式 R^9O^- で表される基における R^9 としては、前記の置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基等が挙げられる。該置換されていてもよいアミノ基としては、無置換のアミノ基の他、炭素数1~10のアルキル、炭素数2~10のアルケニル、炭素数2~10のアルキニル、炭素数3~8のシクロアルキル、炭素数1~10のアシル(好ましくはホルミル、 C_{2-5} アルカノイル、ベンゾイル等)または芳香族基(好ましくは、 C_{6-10} アリール基等)が1個あるいは2個アミノ基(NH₂)に置換したもの等である。その例としては、例えばメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブチルアミノ、ジアリルアミノ、シクロヘキシルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノ、フェニルアミノ等が挙げられる。

【0008】該置換されていてもよいアシル基としては、無置換のアシルおよび置換されたアシルが挙げられる。該無置換のアシルとしては、例えばホルミル、および炭素数1~10のアルキル、炭素数2~10のアルケニル、炭素数2~10のアルキニル、炭素数3~8のシクロアルキル、炭素数6~12の芳香族等(好ましくは C_{6-10} アリール、ピリジル等)とカルボニル基の結合したもの等である。その例としては、例えばアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ビバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、シクロブタンカルボニル、クロトニル、ベンゾイル、ニコチノイル等が挙げられる。置換されたアシルとしては、例えば上記無置換のアシル基に、例えば炭素数1~3のアルコキシ、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、アミノなどが置換したもの等が挙げられる。該置換されていてもよいチオール基としては、無置換のチオール基および置換されたチオール基がある。置換されたチオールの例としては、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいアシル基で置換されたもの等が挙げられる。該アルキル基の置換基としては、前記の炭化水素基の置換基と同様のものが挙げられる。該アラルキル基の置換基としては、前記の炭化水素基の置換基と同様のものが挙げられる。該アシル基の置換基としては、前記の炭化水素基の置換基と同様のものが挙げられる。

【0009】置換されていてもよいアルキル基で置換された例として、炭素数1~10のアルキルチオ基、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、ベンチルチオ、ヘキシルチオ等が挙げられる。置換されていてもよいアラルキル基で置換された例として、炭素数7~15のアラルキルチオ基、例えばベンジルチオ、フェネチルチオなどが挙げられる。置換されていてもよいアシル基で置換された例として、炭素数2~10のアルカノイルチオ基、例えばアセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオ等が挙げられる。該エステル化されていてもよいカルボキシル基としては、無置換のカルボキシル基とエステル化されたカルボキシル基がある。エステル化されたカルボキシル基としては、例えば置換されていてもよいアルコキシカルボニル基、置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル基等が挙げられる。該置換されていてもよいアルコキシカルボニル基の置換基としては、前記の炭化水素基の置換基と同様のものが挙げられる。該置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル基の置換基としては、前記の炭化水素基の置換基と同様のものが挙げられる。該置換されていてもよいアリールオキシカルボニル基の置換基としては、前記の炭化水素基の置換基と同様のものが挙げられる。該置換されていてもよいアルコキシカルボニル基の例としては、炭素数2~1

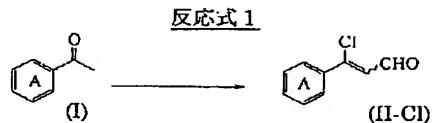
0のアルコキシカルボニル基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブロキシカルボニル等が挙げられる。該置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル基の例としては、炭素数8~15のアラルキルオキシカルボニル基、例えばベンジルオキシカルボニル等が挙げられる。該置換されていてもよいアリールオキシカルボニル基の例としては、炭素数7~15のアリールオキシカルボニル基、例えばフェニルオキシカルボニル、p-トリルオキシカルボニル等が挙げられる。これらのうち好ましい環Aの置換基としては、置換されていてもよい水酸基である。とりわけ、有機スルホニルオキシ基が好ましい。また、後述の化合物(IX)から化合物(X)を製造する反応において、反応を阻害しないものであればよい。該水酸基の置換基はフェノール性水酸基の保護基であることが望ましく、弱アルカリ条件下でのヒダントイナーゼ処理、さらには強酸性条件下でのジアゾ化反応に対して安定であることが必須である。

【0010】このような条件を満たすためには、環Aの置換基としては、少なくとも一つは電子吸引基である化合物が好ましい。このような電子吸引基としては、前述の置換基のうち、置換されていてもよいスルホニルオキシ基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子等が挙げられる。また、環Aの3位置換基が水素または前記の式R⁹OHで表される基であり、4位置換基が置換されていてもよいスルホニルオキシ基である化合物が好ましい。好ましい電子吸引基としては、例えば、トシリ基、メシリ基、ベンゼンスルホニル基、ニトロベンゼンスルホニル(ノシリ)基等が挙げられる。他の置換基が更にベンゼン環に置換していても、このような電子吸引基がベンゼン環に置換していることによって、ジアゾ化反応およびその条件に対してベンゼン環を安定化させねばよい。また、化合物(VII)は幾何異性体化合物であり、E体・Z体が含まれる。いずれか一方でもよく、また、それらの混合物でもよい。前記の化合物(VII)を還元反応に付すことにより化合物(VIII)を合成する反応は常法にしたがい、溶媒中、触媒の存在下に1~200気圧の水素雰囲気下で行われる。該溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ブチルメチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、酢酸エチル、酢酸メチルなどのエステル類、クロロホルム、ジクロロメタン、エチレンジクロライド、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸、アセトニトリル、水などが挙げられる。好ましくは、メタノールあるいは酢酸エチルである。溶媒の使用量は、化合物(VII)に対して1~1000倍(v/w)、好ましくは1~100倍(v/w)である。触媒としては、ニッケルな

どの金属、パラジウム、白金、ロジウム、ルテニウムなどの遷移金属触媒を挙げることができる。これらは活性炭やアルミナに担持されても差し支えない。好ましくは、活性炭に担持されたパラジウムである。その使用量は、化合物(VII)に対して0.01~10倍(w/w)、好ましくは0.05~1倍(w/w)である。

【0011】本反応は、0~100°C、好ましくは10~50°Cにて、0.5~50時間、好ましくは1~10時間かけて行われる。このようにして得られる化合物(VII)は、自体公知の分離精製手段、例えば濃縮、溶媒抽出、晶出、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離する事ができる。前記反応の出発物質である化合物(VI)は以下のような方法により合成することができる。まず、次の反応式1に従って、化合物(I)から化合物(II-C1)を得る。

【化7】

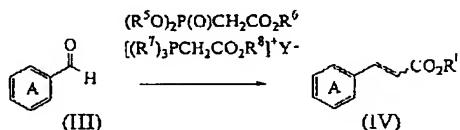


(式中、環Aは置換されていてもよいベンゼン環である。)この反応では、化合物(I)をビルスマイヤー(Vilsmeier)反応に付すことにより、化合物(II-C1)を得る。この反応は、オキシ塩化リン、塩化チオニル、塩化スルフリル、ホスゲン、オキサリルクロリド等から選ばれる少なくとも一種と、ジメチルホルムアミド、N-メチルホルムアミド等から選ばれる少なくとも一種を反応させることで行なわれる。好ましくは、それぞれ、オキシ塩化リンおよびジメチルホルムアミドである。好ましい組合せは、オキシ塩化リンとジメチルホルムアミドである。オキシ塩化リン、塩化チオニル、塩化スルフリル、ホスゲン、オキサリルクロリド等から選ばれる少なくとも一種の使用量は化合物(I)に対して1~10モル等量、好ましくは1~5モル等量である。ジメチルホルムアミド、N-メチルホルムアミド等から選ばれる少なくとも一種の使用量は、化合物(I)に対して1~50倍(v/w)、好ましくは1~10倍(v/w)である。本反応は、0~100°C、好ましくは0~30°Cにて、0.5~50時間、好ましくは5~20時間かけて行われる。化合物(II-C1)は、アルデヒドに隣接する二重結合に関して幾何異性体の混合物(E), (Z)-体として得られることもある。このようにして得られる化合物(II-C1)は、自体公知の分離精製手段、例えば濃縮、溶媒抽出、晶出、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離する事ができる。なお、化合物(I)は、市場で入手可能な化合物、あるいは市場で入手可能な化合物を原料にして自体公知の製造方法によって製造することができる化合物である。好ましい具体例としては、例えば、3-メトキシ-4-メタンスルホニルオキシアセトフェノン、3-メ

トキシ-4-トルエンスルホニルオキシアセトフェノン、3-メトキシ-4-(4-ニトロベンゼンスルホニルオキシ)アセトフェノン、4-メタンスルホニルオキシアセトフェノン、4-トルエンスルホニルオキシアセトフェノン等が挙げられる。

【0012】また、化合物(II-C1)の塩素が水素で置換された化合物(II-H)は次の反応式2、反応式3および反応式4に従って合成される。次の反応式2:

【化8】



(式中、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸およびR¹はそれぞれ独立して、置換されていてもよい炭化水素基を示し、またYはハロゲン原子を示し、他の記号は前記と同意義である。)に従い、化合物(III)と酢酸ホスホネート誘導体あるいは酢酸ホスホニウム誘導体を反応させることにより、化合物(IV)を製造する。該反応は塩基の存在下、適宜溶媒中で行われる。なお、化合物(III)は、市場で入手可能であり、また自体公知の製造方法によつても製造することができる。該溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ブチルメチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、クロロホルム、ジクロロメタン、エチレンジクロライド、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが挙げられる。好ましくは、テトラヒドロフランあるいはN,N-ジメチルホルムアミドである。溶媒の使用量は、化合物(III)に対して1~50倍(v/w)、好ましくは1~10倍(v/w)である。該塩基としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド類、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物類、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物、酢酸ナトリウムなどのアルカリ金属カルボン酸塩類、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルホリン、ジエチルアミンなどの2級アミン類、ピリジン、ジメチルアミノピリジンなどのピリジン類が挙げられる。

【0013】上記反応式2の酢酸ホスホネート誘導体あるいは酢酸ホスホニウム誘導体におけるR⁵、R⁶、R⁷、R⁸は、置換されていてもよい炭化水素基である。該炭化水素基としては、例えば脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、アリール基等が挙げられる。該脂肪族炭化水素基としては、炭素数1から15の直鎖状あるいは分岐鎖状の脂肪族炭化水素基、例えば、炭素数1から10のアルキル基、炭素数2から10のアルケニル基、炭

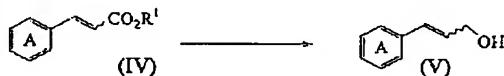
素数2から10のアルキニル基が挙げられる。アルキル基の好ましい例としては、例えば、メチル、エチル、ブロピル、イソブロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどが挙げられる。アルケニル基の好ましい例としては、例えば、ビニル、アリル、イソブロペニル、1-ブロペニル等が挙げられる。アルキニル基の好ましい例としては、例えば、エチニル、2-ブロピニル、3-ブチニルなどが挙げられる。脂環式炭化水素基としては、炭素数3から12の飽和あるいは不飽和の脂環式炭化水素基、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基等が挙げられる。シクロアルキル基の好適な例としては、例えばシクロブロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビシクロ[2.2.2]オクチル等が挙げられる。シクロアルケニル基の好適な例としては、例えば2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセン基等が挙げられる。該アリール基としては、単環式あるいは縮合多環式芳香族炭化水素が挙げられる。その好適な例としては、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル等が挙げられる。とりわけ好ましくは、R⁵およびR⁶およびR⁸は、メチル基あるいはエチル基である。また、R⁷は、フェニル基である。これらR⁵およびR⁶は同一であっても、それぞれ異なっていてもよい。

【0014】該炭化水素基の置換基としては、例えば、炭素数1~6のアルキル基、炭素数2~6のアルケニル基、炭素数2~6のアルキニル基、炭素数3~7のシクロアルキル基、フェニル、ナフチルなどの炭素数6~10のアリール基、ベンジルなどの炭素数7~11のアラルキル基、炭素数2~8のアシル基、炭素数2~8のアルコキシカルボニル基、炭素数1~5のアルコキシ基、炭素数2~5のアルケニルオキシ基、炭素数3~7のシクロアルキルオキシ基、炭素数7~11のアラルキルオキシ基、フェニルオキシ、ナフチルオキシなどの炭素数6~10のアリールオキシ基、炭素数1~4のアルキルチオ基、炭素数7~11のアラルキルチオ基、フェニルチオなどの炭素数6~10のアリールチオ基、スルホ基、シアノ基、アジド基、ニトロ基、ニトロソ基、フッ素、塩素、臭素、沃素などのハロゲン、置換基を有していてもよい複素環、例えば置換基を有していてもよいチエニル、置換基を有していてもよいフリル、置換基を有していてもよいピロリジン、置換基を有していてもよいオキサゾリル、置換基を有していてもよいチアゾリルなどの複素環基が挙げられる。該複素環基が有していてもよい置換基としては、例えば、炭素数1~6のアルキル基、炭素数2~6のアルケニル基、炭素数2~6のアルキニル基、炭素数3~7のシクロアルキル基、フェニル、ナフチルなどの炭素数6~10のアリール基、ベンジルなどの炭素数7~11のアラルキル基、フリル、ピロリジン、オキサゾリル、チアゾリルなどの複素環が挙

げられる。化合物(IX)のR¹は、反応式2において酢酸ホスホネート誘導体あるいは酢酸ホスホニウム誘導体の置換基であるR⁶もしくはR⁸が対応する。Yはハロゲン原子を表し、具体的にはフッ素、塩素、臭素、沃素等である。好ましくは塩素あるいは臭素である。

【0015】これら塩基の使用量は、化合物(III)に対して、1~5モル等量が好ましい。酢酸ホスホネート誘導体あるいは酢酸ホスホニウム誘導体の使用量は、化合物(III)に対して、1~5モル等量、好ましくは1~3モル等量である。本反応は、通常、-20~100°C、好ましくは0~100°Cにて、0.5~50時間、好ましくは0.5~24時間かけて行われる。化合物(IV)は、エステルに隣接する二重結合に関して幾何異性体の混合物(E), (Z)-体として得られることもある。このようにして得られる化合物(IV)は、自体公知の分離精製手段、例えば濃縮、溶媒抽出、晶出、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離する事ができる。続く反応は次の反応式3：

【化9】

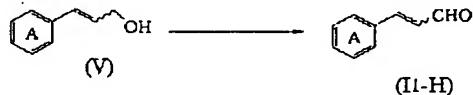


(式中、記号は前記と同意義である。)にしたがって行われる。化合物(V)は、化合物(IV)を還元することにより製造することができる。該反応は、自体公知の方法により行うことができる。還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソプロピルアルミニウム、水素化硼素ナトリウムなどの金属水素化物、ジボランなどが挙げられる。該溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ブチルメチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、クロロホルム、ジクロロメタン、エチレンジクロライド、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。本反応は、通常、-20~100°C、好ましくは0~50°Cにて、0.5~50時間、好ましくは0.5~24時間かけて行われる。化合物(II-H)は、アルデヒドに隣接する二重結合に関して幾何異性体の混合物(E), (Z)-体として得られることもある。このようにして得られる化合物(II-H)は、自体公知の分離精製手段、例えば濃縮、溶媒抽出、晶出、転溶、クロマトグラフィー等により単離する事ができる。

しくは0~100°Cにて、0.5~50時間、好ましくは0.5~24時間かけて行われる。化合物(V)は、ヒドロキシメチル基に隣接する二重結合に関して幾何異性体の混合物(E), (Z)-体として得られることもある。このようにして得られる化合物(V)は、自体公知の分離精製手段、例えば濃縮、溶媒抽出、晶出、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離する事ができる。

【0016】更に、次の反応式4：

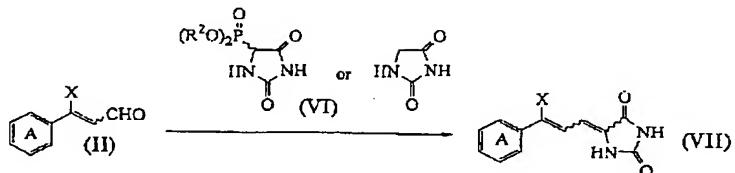
【化10】



(式中、各記号は前記と同意義である)にしたがって、化合物(V)を酸化することにより化合物(II-H)が合成される。該反応は、自体公知の方法により行うことができる。酸化剤としては、例えば二酸化マンガン、クロム酸、ジメチルスルホキシド等が挙げられ、好ましくは二酸化マンガンである。該溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ブチルメチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、クロロホルム、ジクロロメタン、エチレンジクロライド、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。本反応は、通常、-20~100°C、好ましくは0~50°Cにて、0.5~50時間、好ましくは0.5~24時間かけて行われる。化合物(II-H)は、アルデヒドに隣接する二重結合に関して幾何異性体の混合物(E), (Z)-体として得られることもある。このようにして得られる化合物(II-H)は、自体公知の分離精製手段、例えば濃縮、溶媒抽出、晶出、転溶、クロマトグラフィー等により単離する事ができる。

【0017】上記のようにして得られる化合物(II-C)および化合物(II-H)を併せて、化合物(II)と表記する。次の反応式5：

【化11】



(式中、Xは水素または塩素を示し、R²は置換されていてもよい炭化水素基を示す。他の記号は前記と同意義である。)にしたがって、化合物(II)から化合物(VI)が合成される。該反応は、化合物(II)とヒダントインあるいはリン酸エステル(VI)とを塩基の存在下で溶媒中縮合させることにより行われる。リン酸エステル(VI)は、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー、

56卷、6897ページ、1991年に記載の方法に従って、ヒダントインを臭素化し、次いで亜リン酸トリアルキルを反応させることにより製造される。R²は、置換されていてもよい炭化水素基である。該炭化水素基としては、例えば脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基が挙げられる。該脂肪族炭化水素基としては、炭素数1から15の直鎖状あるいは分岐鎖状の脂肪族炭化水素基、

例えば、炭素数1から10のアルキル基、炭素数2から10のアルケニル基、炭素数2から10のアルキニル基が挙げられる。アルキル基の好ましい例としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等が挙げられる。アルケニル基の好ましい例としては、例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、1-プロペニル等が挙げられる。アルキニル基の好ましい例としては、例えば、エチニル、2-プロピニル、3-ブチニル等が挙げられる。該脂環式炭化水素基としては、炭素数3から12の飽和あるいは不飽和の脂環式炭化水素基、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基等が挙げられる。シクロアルキル基の好適な例としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ビシクロ[2.2.2]オクチル等が挙げられる。シクロアルケニル基の好適な例としては、例えば2-シクロペンテニ-1-イル、2-シクロヘキセニ-1-イル等が挙げられる。とりわけ好ましくは、メチルあるいはエチルである。

【0018】該炭化水素基の置換基としては、例えば、炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、フェニル、ナフチルなどの炭素数6～10のアリール基、ベンジルなどの炭素数7～11のアラルキル基、炭素数2～8のアシル基、炭素数2～8のアルコキシカルボニル基、炭素数1～5のアルコキシ基、炭素数2～5のアルケニルオキシ基、炭素数3～7のシクロアルキルオキシ基、炭素数7～11のアラルキルオキシ基、フェニルオキシ、ナフチルオキシなどの炭素数6～10のアリールオキシ基、炭素数1～4のアルキルチオ基、炭素数7～11のアラルキルチオ基、フェニルチオなどの炭素数6～10のアリールチオ基、スルホ基、シアノ基、アジド基、ニトロ基、ニトロソ基、フッ素、塩素、臭素、沃素などのハロゲン、置換基を有していてもよい複素環、例えば置換基を有していてもよいチエニル、置換基を有していてもよいフリル、置換基を有していてもよいピロリジノ、置換基を有していてもよいオキサゾリル、置換基を有していてもよいチアゾリルなどの複素環基が挙げられる。該複素環基が有していてもよい置換基としては、例えば、炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、フェニル、ナフチルなどの炭素数6～10のアリール基、ベン



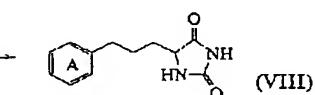
(式中、記号は前記と同意義である。)に従って、化合物(VII)を還元反応に付すことにより本発明の新規ヒダントイントイン誘導体(化合物(VIII))が合成される。本還元

ジルなどの炭素数7～11のアラルキル基、フリル、ピロリジノ、オキサゾリル、チアゾリルなどの複素環が挙げられる。該溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ブチルメチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、酢酸エチル、酢酸メチルなどのエステル類、クロロホルム、ジクロロメタン、エチレンジクロライド、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸等が挙げられる。好ましくは、エタノールである。

【0019】該塩基としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド類、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物類、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物、酢酸ナトリウムなどのアルカリ金属カルボン酸塩類、ピペラジン、ピペラジン、ピロリジン、モルホリン、ジエチルアミンなどの2級アミン類、ピリジン、ジメチルアミノピリジンなどのピリジン類が挙げられる。好ましくは、アルカリ金属アルコキシド類であり、具体的にはナトリウムエトキシドである。ヒダントイントインあるいは化合物(VI)の使用量は、化合物(I)I)に対して0.5～1.0モル等量、好ましくは1～5モル等量である。塩基の使用量は、化合物(II)に対して0.01～5モル等量、好ましくは0.5～2モル等量である。溶媒の使用量は、化合物(II)に対して1～100倍(v/w)、好ましくは1～10倍(v/w)である。本反応は、0～150℃、好ましくは10～60℃にて、0.5～50時間、好ましくは2～20時間かけて行われる。化合物(VII)は、ヒダントイントインに隣接する二つの二重結合に関して四種類の幾何異性体の混合物(E,E),(E,Z),(Z,E),(Z,Z)-体として得られることがある。このようにして得られる化合物(VII)は、自体公知の分離精製手段、例えば濃縮、溶媒抽出、晶出、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離することができる。上述のようにして、本発明製造法の出発物質(化合物(VII))を得ることができる。

【0020】そして、本発明製造法である次の反応式6:

【化12】



反応は前記した条件に従って行なわれる。更に、この新規ヒダントイントイン誘導体である化合物(VIII)は、次の反応式7:

【化13】



(式中、*はキラル中心を示し、環Aは前記と同意義である。)に従って、開環反応に付すことによって、化合物(IX)に誘導される。開環反応の代表的な例としては、弱アルカリ性条件下にヒダントイナーゼで加水分解する方法が挙げられる。この反応において得られる化合物(IX)はR体またはS体の立体構造を有する。目的とする最終物の化学構造に合わせて、必要な方を製造する。場合によっては、ラセミ体であってもよいことがある。化合物(IX)を更に後述の反応式8の反応に付し、特開平9-194467号公報記載の光学活性2,4-オキサゾリジンジオン誘導体の合成中間体(光学活性ラフェニル-2-ヒドロキシ吉草酸類)を得る場合にはR体を得る。該ヒダントイナーゼとしては、目的とする物質にR体の化合物(IX)が必要な場合には、R体を過剰に产生するものが、またS体が必要な場合にはS体を過剰に产生するものが、適宜選ばれ、特に限定されるものではない。このようなヒダントイナーゼは市販のものでよく、微生物由来、植物由来のものが挙げられる。例えば、市販のD-ヒダントイナーゼ、例えばロシュ・ダイアグノスティック社製のD-Hyd1 (Cat.-No. 1 582 194, 組み替えE. coli由来)あるいはシグマアルドリッヂ社製のD-Hydantoinase (Product No. H 4028, 小豆由来)等が挙げられる。さらに、植物、特に小豆、ささげ豆、ピーナッツ、アオイ豆、インゲン豆などの豆類の抽出液あるいはその乾固物も用いることができる。また、アルスロバクター・クリスタロポイエステ等の微生物の培養液あるいはその処理物等も用いられる。これら培養液は、通常の培養方法、すなわち菌体をコーンスティーピリカーや酵母エキス、リン酸カリウム、硫酸マグネシウムを含む培地にて振とうするなどして行われるが、尿素の添加によりさらに有利に行える。

【0021】これらヒダントイナーゼは担体に固定化されていても差し支えがない。ヒダントイナーゼの使用量としては、その含量、力価によって大きく異なるので特に限定しないが、化合物(VIII)に対して0.1~50倍重量、好ましくは0.5~10倍重量である。反応は、静置、振とう、攪拌のいずれの方法によっても行うことができる。また、化合物(VIII)の量に対し、反応が適切に行われる量のヒダントイナーゼが使用される。該反応は通常、水を溶媒として行われるが、適宜有機溶媒を添加してもよい。該有機溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、等のアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ブチルメチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラ

ンなどのエーテル類、酢酸エチル、酢酸メチルなどのエステル類、アセトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン類、クロロホルム、ジクロロメタン、エチレンジクロライド、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸、アセトニトリルなどが挙げられる。これら溶媒としては水溶性溶媒であっても、水不溶性溶媒であってもよい。好ましくは水溶性溶媒であり、具体的にはメタノール、アセトン、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。溶媒の使用量は、化合物(VIII)に対して1~10000倍(v/w)、好ましくは10~500倍(v/w)である。pHは、6~11、好ましくは8~10である。本反応には、該pHすなわち弱アルカリ性を維持することが必須であり、そのために水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、あるいは炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩を適宜適量加え、該pHを維持するか、あるいはリン酸緩衝液や硼酸緩衝液中にて反応が行われる。

【0022】本反応は、0~100°C、好ましくは25~60°Cにて、0.5~120時間、好ましくは1~96時間かけて行われる。このようにして得られる化合物(IX)またはその塩は、例えば濃縮、溶媒抽出、晶出、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離することができる。特に、晶出、吸着樹脂カラム等に付すか、これらを組合せることで、化合物(IX)またはその塩は精製される。例えば、水溶液あるいは水溶性溶媒を含む水溶液のpHを酸性試剤により1~4、好ましくは2~3に調整し、次いで、放置、冷却、接種、水溶性有機溶媒の添加により晶出させることにより行うことができる。これらの操作は複数個組み合わせても差し支えがない。該酸性試剤としては塩酸、硫酸、臭化水素酸などの鉱酸が挙げられる。好ましくは、硫酸である。該有機溶媒としては、例えば、エタノール、2-プロパノール等が挙げられる。晶出は、水溶性有機溶媒、例えば、エタノール、アセトンに溶解し、これに水あるいは有機溶媒、例えば水、ヘキサンを加え、放置、冷却、接種することによって行うことができる。より具体的には、エタノールに溶解し、水を加え、放置、冷却、接種することによって行うことができる。これら操作は複数個組み合わせても差し支えがない。吸着樹脂カラムには、例えば、スチレンジビニルベンゼンの共重合体あるいはアクリル酸エステル重合体が用いられる。スチレンジビニルベンゼンの共重合体の例としては、例えば、ダイヤイオン(HP-10, 20, 30, 40, 50)、セパビーズ(SP-800, 900, 207, 206)、アンバーライト(XAD-2, 4)等が挙げられ、好ましくはダイ

ヤイオン (HP-20) である。ダイヤイオン (HP-20) を用いることにより、未反応のまま化合物(VIII)と化合物(I)X)またはその塩を、効率的に分離精製できる。また、アクリル酸エステル重合体の例としては、例えば、アンバーライト(XAD-7, 8)等が挙げられる。溶出には、水、弱



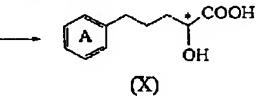
(式中、記号は前記と同意義である。)に従って、化合物(IX)を、酸性条件下、ジアゾ化剤を作用させ、加水分解させることにより、化合物(X)を製造することができる。また、化合物(IX)のR体、S体のいずれであっても、対応するR体またはS体の化合物(X)に上記反応式8に従って誘導することができる。該ジアゾ化剤としては、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウム、亜硝酸イソアミルなどを挙げることができる。好ましくは、亜硝酸ナトリウムである。該ジアゾ化剤の使用量としては、化合物(IX)に対して2~20モル等量、好ましくは2~10モル等量である。酸性条件を実現する酸性試剤としては、塩酸、硫酸、臭化水素酸等の鉱酸が挙げられる。これらは単独でも、また複数使用してもよい。通常これらは、反応開始時に加えられるが、反応途中に適宜追加しても差し支えがない。好ましくは、硫酸である。その使用量は、化合物(IX)に対して1~20モル等量、好ましくは2~10モル等量である。該反応は通常、水を溶媒として行われるが、適宜酢酸、ギ酸などのカルボン酸を添加してもよい。特に化合物(IX)の溶解度を向上させる水溶性の溶媒が好ましく、酢酸が好適である。溶媒の使用量は、化合物(IX)に対して1~100倍(v/w)、好ましくは5~50倍(v/w)である。本反応は、0~100°C、好ましくは0~60°Cにて、1~48時間、好ましくは2~24時間かけて行われる。このようにして得られる化合物(X)は、自体公知の分離精製手段、例えば濃縮、溶媒抽出、晶出、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離することができる。

【0024】上記各化合物(I)ないし化合物(X)の塩は、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性あるいは酸性アミノ酸との塩が挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩等が挙げらる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ビリジン、エタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。また、無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩

アルカリ水、エタノール、2-プロパノールなどのアルコールを含有する水、好ましくは、エタノールを含有する水が用いられる。

【0023】そして更に、反応式8:

【化14】



の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、蔥酸、酒石酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられる。酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸などが挙げられる。上記のようにして得られた化合物(X)は、特開平9-194467号公報記載の方法等、自体公知の方法によって、血糖または血中脂質低下作用を有する光学活性2,4-オキサゾリジンジオン誘導体に誘導することができる。

【0025】

【発明の実施の形態】以下に参考例並びに実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。核磁気共鳴スペクトル (¹H-NMR) は、内部標準としてテトラメチルシランを用いて日本電子株式会社JMC0400/54(400 MHz) あるいは日立製作所 R-90H (90 MHz) にて測定し、δ値をppmで示した。実施例中の記号は以下の意味を有する。s:シングルレット、d:ダブレット、t:トリプレット、m:マルチプレット、br:幅広い、J:カップリング定数。赤外吸収スペクトル (IR) は、バーキンエルマー社製Pragon 1000あるいは島津製作所IR-260-10を使用し、KBr法にて測定した。鏡像体過剰率 (% ee) は、キラルカラムを用いる高速液体クロマトグラフィーにより測定した。

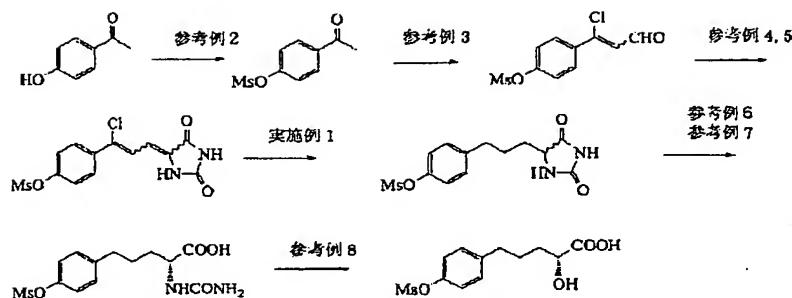
【0026】

【実施例】参考例1

小豆抽出物の製造

小豆2000 gを粉碎し、水10リットル中で室温にて24時間振とうした。遠心分離により得られた上澄み液のpHを水酸化ナトリウム水溶液を加えて9.0に調整し、さらに遠心分離 (8000rpm、10分) して上澄み液6リットルを得た。これにエタノール 6リットルを加え、冷蔵庫内に一夜放置した。その後、遠心分離 (8000rpm、10分) により沈殿物を分取し、さらにこれを凍結乾燥して、16.7 gの小豆抽出物の粉末を得た。なお、以下の実施例1および参考例2~8を反応式でまとめると、次のスキーム

【化15】



のように表される。

【0027】参考例2

p-(メタンスルホニルオキシ)アセトフェノンの製造
p-ヒドロキシアセトフェノン600 g、トリエチルアミン800 ml、酢酸エチル3600 mlを0 °Cにて攪拌した。この溶液にメタンスルホニルクロリド443 mlを1.5時間かけて滴下した。室温にて2時間攪拌した後、この反応液を水3000 ml、0.1N塩酸2000 ml、飽和食塩水2000 mlにより順次洗浄した。硫酸ナトリウムを加えて乾燥した後に、減圧下濃縮して粗生成物を黄色固体として得た。これを酢酸エチルより再結晶して、表題化合物843 gを淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.60 (3H, s), 3.18 (3H, s), 7.37 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.02 (d, J = 8.8 Hz).

IR (KBr) ν cm⁻¹: 1687, 1336.

参考例3

3-クロロ-3-(4-メタンスルホニルオキシフェニル)プロペナールの製造

N,N-ジメチルホルムアミド1600 mlに0 °Cに保ちながらオキシ塩化リン840 ml (9.0 mol) を2時間かけて滴下した。滴下後、室温下に30分間攪拌した。次いで0 °Cに冷却し、4-(メタンスルホニルオキシ)アセトフェノン736 g (3.4 mol) のN,N-ジメチルホルムアミド1344 ml溶液を1.5時間かけて滴下し、さらに室温にて一晩攪拌した。この後、氷水3750 g中に反応混合液を滴下した。次いで酢酸エチル6000 mlを加えて抽出し、氷1000 g、炭酸カリウム1500 gを加えてアルカリ性とし、更に酢酸エチル6000 mlを加えて抽出した。これに硫酸ナトリウムを加えて乾燥し、減圧下濃縮して褐色結晶を得た。粗結晶を酢酸エチルより再結晶し、表題化合物506 g (56%) を黄色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.22 (3H, s), 6.653 (d, J = 6.6 Hz), 6.654 (d, J = 6.9 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.5 Hz), 10.213 (d, J = 6.9 Hz), 10.215 (d, J = 6.6 Hz).

IR (KBr) ν cm⁻¹: 1671, 1362.

融点 93-98 °C (酢酸エチル)

【0028】参考例4

5-[3-クロロ-3-(4-メタンスルホニルオキシフェニル)ブ

ロペニリデン]-2,4-イミダゾリジンジオンの製造

炭酸カリウム31.8 g (0.23 mol)、ヒダントイン23.1 g (0.23 mol)、2-プロパノール (80 ml) を水 (200 ml) 中で懸濁し、オイルバスで45°Cに加温した。次いで3-クロロ-3-(4-メタンスルホニルオキシフェニル)プロペナール20.0 g (0.08 mol) を添加し、同温で16時間攪拌した。原料の消失をHPLCにて確認し (変換率91%)、10°Cに冷却して水 (600 ml) を加え30分攪拌し減圧ろ過した。表題化合物21.6 g (82%) を黄色結晶として得た。

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3321, 1719, 1356.

融点 283-288 °C (2-プロパノール - 水)

高速液体クロマトグラフィー条件

カラム: Inertsil ODS (ジー・エル・サイエンス工業株式会社製)

移動相: アセトニトリル / 水 (4 / 6)

流速: 1.0 ml / min

検出: UV (220 nm)

温度: 室温

保持時間: 8.0 分

参考例5

5-[3-クロロ-3-(4-メタンスルホニルオキシフェニル)ブロペニリデン]-2,4-イミダゾリジンジオンの製造
ジエチル 2,4-ジオキソイミダゾリジン-5-ホスホネート100 g (0.42 mol) をエタノール3000 ml中で懸濁させ、室温にてナトリウムエトキシド34.6 g (0.51 mol) を20分間かけて添加した。3-クロロ-3-(4-メタンスルホニルオキシフェニル)プロペナール110 g (0.42 mol) を加えて、同温度にて2.5時間攪拌した後、ナトリウムエトキシド3.5 g (0.05 mol) およびジエチル 2,4-ジオキソイミダゾリジン-5-ホスホネート10 g (0.04 mol) を追加し、さらに1時間攪拌した。この後、水2000 mlを加え、析出した固体をろ取した。これをジイソプロピルエーテルにて洗浄し、乾燥して表題化合物を黄色結晶 (102 g, 70%) として得た。

【0029】実施例1

5-[3-(4-メタンスルホニルオキシフェニル)プロピル]-2,4-イミダゾリジンジオンの製造
アルゴン雰囲気下にパラジウム-炭素(wet) 7 gをメタノール350 mlに懸濁させ、容器をアルゴン置換後に5-[3-

-クロロ-3-(4-メタンスルホニルオキシフェニル)プロペニリデン]-2,4-イミダゾリジンジオン19.2 g (0.06 mol)を添加した。水素ガスを導入し、常圧、室温下で4時間攪拌した。パラジウム-炭素を沪去し、減圧下濃縮して表題化合物17.1 g (98%)を灰色結晶として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.48-1.68 (4H, m), 2.49 (2H, m), 3.34 (3H, s), 4.01 (1H, m), 7.25 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.96 (1H, s), 10.58 (1H, s).

IR (KBr) ν cm⁻¹: 1730, 1367, 1179.

融点 138-141 °C (メタノール)

高速液体クロマトグラフィー条件

カラム: Inertsil ODS (ジーエルサイエンス工業株式会社製)

移動相: アセトニトリル / 水 (4 / 6)

流速: 1.0 ml / min

検出: UV (220 nm)

温度: 室温

保持時間: 3.6 分

【0030】参考例6

(R)-2-アミノカルボニルアミノ-5-(4-メタンスルホニルオキシフェニル)ペンタン酸の製造。

5-[3-(4-メタンスルホニルオキシフェニル)プロピル]-2,4-イミダゾリジンジオン50 mg、小豆抽出物300 mgを0.2 Mリン酸バッファー (pH 9.0) 4.5 ml, アセトン0.5 mlに加え、50°Cにて24時間振とうした。この反応液を高速液体クロマトグラフィーにて分析したところ、転換率は96%であった。

高速液体クロマトグラフィー条件

カラム: CHIRALPAK-AD (ダイセル化学工業製)

移動相: n-ヘキサン/エタノール/トリフルオロ酢酸 = 700/300/1

流速: 1 ml/min

温度: 室温

検出: UV (220 nm)

参考例7

(R)-2-アミノカルボニルアミノ-5-(4-メタンスルホニルオキシフェニル)吉草酸の製造。

アルスロバクター・クリスタロポイエテス I F O 1 4 2 35を40 mlのTSB培地(前出)を含む200 ml容エーレンマイヤー (Erlenmeyer) フラスコに接種し、28°Cで24時間振とう下で増殖させた。得られた培養液 (0.4 ml) を2%コーンスティープリカー、0.5%酵母エキス、0.25%KH₂PO₄、0.1%MgSO₄·7H₂O、0.8%尿素からなる培地 (40 ml) を含む200 ml容エーレンマイヤーフラスコに移し、28°Cで96時間振とう下で培養を行った。5-[3-(4-メタンスルホニルオキシフェニル)プロピル]-2,4-イミダゾリジンジオン (9 g) をN, N-ジメチルホルムアミドに溶解し、基質溶液 (90 ml) を調製した。

上記の方法で得られた培養液 (900 ml) に2M NH₄O-H-NH₄C₁緩衝液pH 9.0 (90 ml) より基質溶液 (90 ml) を加え、37°Cで94時間攪拌しながら反応を行った。反応後、反応液の基質と生成物をHPLCで定量したところ、変換率は92.1%であった。

高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 条件

カラム: Inertsil ODS

移動相: 20 mMリン酸二水素カリウム / アセトニトリル = 800 / 200

流速: 0.8 ml/min

温度: 室温

検出: UV (220 nm)

上記の反応終了後の反応液 (1.1 l) を硫酸でpH 7に調整後、遠心ろ過し、ろ液を得た。得られたろ液 (1.1 l) を硫酸でpHを3に調整後、冷却晶出し、粗結晶 (8.0 g)を得た。粗結晶を水 (400 ml) に懸濁し、水酸化ナトリウム水溶液でpHを7.4に調整して溶解後、吸着樹脂HP-20 (70 ml) のカラムに通液した。カラムを10%エタノール水 (200 ml) で洗浄し、通過液および洗浄液 (600 ml)を得た。通過液および洗浄液を、減圧下で400 mlまで濃縮し、水酸化ナトリウム水溶液でpHを7.5に調整後、エタノール (400 ml) を加え、50°Cに加温後、pHを3に調整し、冷却晶出させ、(R)-2-(アミノカルボニルアミノ)-5-(4-メタンスルホニルオキシフェニル)ペンタン酸の精結晶 (6.16 g)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.50-1.68 (4H, m), 2.50 (2H, m), 3.31 (3H, s), 4.10 (1H, m), 5.52 (2H, s), 6.21 (1H, d, J=8.3Hz), 7.25-7.32 (4H, m), 12.48 (1H, s).

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3482, 1686, 1361.

m.p. 194-197°C (エタノール - 水)

【0031】参考例8

(R)-2-ヒドロキシ-5-(4-メタンスルホニルオキシフェニル)吉草酸の製造。

2-アミノカルボニルアミノ-5-(4-メタンスルホニルオキシフェニル)吉草酸7.5 g (23 mmol)を、酢酸23 ml, 硫酸11 gの水溶液150 mlに懸濁させ、0°Cに冷却した。次いで亜硝酸ナトリウム1.7 g (25 mmol)を水15 mlに溶解し、0°Cを保ちながら30分間かけて滴下した。滴下終了後、室温で一晩攪拌した。その後オイルバスで50°Cに加温し、亜硝酸ナトリウム9.4 g (136 mmol)の水溶液75 mlを90分間かけて滴下した。さらに同温で90分攪拌し、酢酸エチル500 mlを加えて、水、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムを加えて乾燥した後、減圧下濃縮して表題化合物6.6 g (純量 6.1 g、収率 94%)を淡黄色結晶として得た。

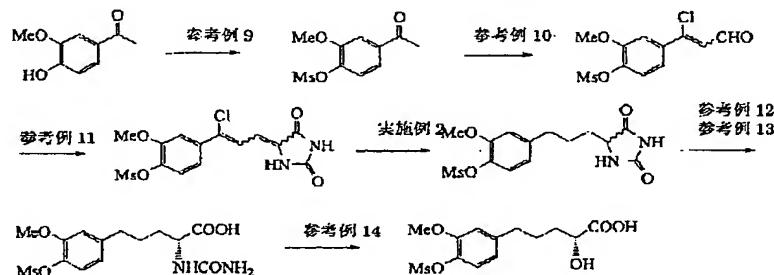
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.72-1.89 (4H, m), 2.6

7 (2H, m), 3.13 (3H, s), 4.28 (1H, m), 7.18 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.7$ Hz). IR (KBr) ν cm⁻¹: 3439, 1737, 1383.

融点 90~96 °C (酢酸エチル)

この生成物の鏡像体過剰率を算出するために、メチルエステル化を行った。すなわち、上記結晶500 mg (1.7 mmol) を10%塩酸/メタノール溶液10 ml, メタノール2.5 mlに溶解し、室温で4時間攪拌した。減圧下濃縮して得られた残さをシリカゲルクロマトグラフィー (SiO₂ 50 g, ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) にて精製し、エステル体450 mg (86%) を無色油状物として得た。HPLC分析によると、鏡像体過剰率は94% eeであった。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.71~1.85 (4H, m), 2.66 (2H, m), 3.12 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.21 (1H,



のように表される。

【0033】参考例9

3-メトキシ-4-(メタンスルホニルオキシ)アセトフェノンの製造

3-メトキシ-4-ヒドロキシアセトフェノン200 g、トリエチルアミン185 ml、および酢酸エチル1400 mlを0 °Cにて攪拌した。この溶液にメタンスルホニルクロライド103 mlを30分間かけて滴下した。室温にて2時間攪拌した後、トリエチルアミン18 ml、および酢酸エチル11 mlを、さらに1時間45分間後、トリエチルアミン18 ml、および酢酸エチル10 mlを追加し、50分間攪拌した。この後、この反応液を水、次いで2N塩酸にて洗浄し、硫酸ナトリウムを加えて脱水した。これを減圧下濃縮して、黄色固体を得た。この粗生成物を酢酸エチル、アセトン500 mlより再結晶して、表題化合物242 g (82%)を得た。

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ : 2.59 (3H, s), 3.22 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.31~7.61 (3H, m).

IR (KBr) ν cm⁻¹: 1688, 1360.

融点89~90 °C (酢酸エチル、アセトン)

参考例10

3-クロロ-3-(3-メトキシ-4-メタンスルホニルオキシフェニル)プロペナールの製造

N,N-ジメチルホルムアミド200 mlに0°Cに保ちながらオキシ塩化リソニアリド188 gを滴下した。滴下後、室温下に30分間攪拌した。次いで0°Cに冷却し、3-メトキシ-4-(メタンスルホニルオキシ)アセトフェノン100 g (0.409 mmol)

ml, 7.18 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3509, 1736, 1365

高速液体クロマトグラフィー条件

カラム: CHIRALPAK AD (ダイセル化学工業株式会社製)

移動相: n-ヘキサン / エタノール / トリフルオロ酢酸 (700 / 300 / 1)

流速: 1.0 ml / min

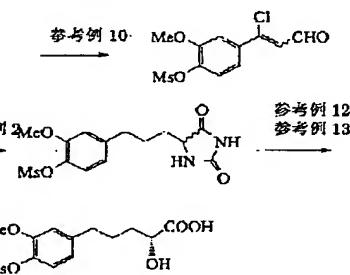
検出: UV (220 nm)

温度: 35 °C

保持時間: (R)-体 11.8分 (S)-体 13.5分

【0032】なお、以下の実施例2および参考例9~14を反応式でまとめると、次のスキーム

【化16】



1) のN,N-ジメチルホルムアミド200 ml溶液を滴下し、室温にて3時間攪拌した。氷水1.5リットル中に反応混合液を滴下した。炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムを加えてアルカリ性とし、酢酸エチルを加えて抽出した。この抽出液に硫酸ナトリウムを加えて乾燥し、減圧下濃縮して褐色油状物160 gを得た。この油状物に酢酸エチル、n-ヘキサン、ジイソプロピルエーテルを加えて、褐色固体41 gを得た。これを酢酸エチル、n-ヘキサンにより再結晶し、表題化合物27 g (23%) を黄色結晶として得た。また、油状物の洗浄液を濃縮乾固し、シリカゲルクロマトグラフィー (SiO₂ 800 g) により精製して、黄色固体26 g (22%)を得た。

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ : 3.23 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.63 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.36 (3H, s), 10.37 (1H, d, $J = 6.7$ Hz).

IR (KBr) ν cm⁻¹: 1668, 1360.

融点 104 °C (酢酸エチル、ジイソプロピルエーテル)

【0034】参考例11

5-[3-クロロ-3-(3-メトキシ-4-メタンスルホニルオキシフェニル)プロペニリデン]-2,4-イミダゾリジンジオールの製造

ジエチル 2,4-ジオキソイミダゾリジン-5-ホスホネート51 g (0.18 mol) をエタノール1500 ml中で懸濁させ、室温にてナトリウムエトキシド14.5 gを添加した。同温度にて8分間攪拌した後、3-クロロ-3-(3-メトキシ-4-メタンスルホニルオキシフェニル)プロペナール50 gを加えて、室温下にて2時間40分間攪拌した。ナトリウム

エトキシド1.4 g およびジエチル 2,4-ジオキソイミダゾリジン-5-ホスホネート5.1 g を追加し、さらに2時間攪拌した。この後、水2000 mlを加え、析出した固体をろ取した。これをジイソプロピルエーテルにて洗浄し、乾燥して表題化合物を黄色結晶(46 g, 70%)として得た。

IR (KBr) ν cm⁻¹ : 3314, 1725, 1344.

融点 245 °C以上 (分解)

【0035】実施例2

5-[3-(3-メトキシ-4-メタンスルホニルオキシフェニル)プロピル]-2,4-イミダゾリジンジオンの製造
オートクレーブに5-[3-クロロ-3-(3-メトキシ-4-メタンスルホニルオキシフェニル)プロペニリデン]-2,4-イミダゾリジンジオン45.4 g (0.12 mol)、パラジウム-炭素(wet) 9 g およびメタノール500 mlを仕込んだ。水素ガスを導入して20 kg/cm² に加圧し、50°Cで2.5時間攪拌した。メタノール4000 mlを加え、パラジウム-炭素を沪去した。ろ液を減圧下濃縮し、得られた残さをジイソプロピルエーテルにて洗浄し、乾燥して表題化合物34.0 g (75%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.62 (4H, m), 2.61 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.00 (1H, m), 6.80 (1H, dd, J = 1.7 and 8.2 Hz), 7.03 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.93 (1H, br s), 10.5 (1H, br s).

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3385, 1765, 1714, 1342, 1176.

融点 148-149 °C (メタノール)

参考例12

(R)-2-アミノカルボニルアミノ-5-(3-メトキシ-4-メタンスルホニルオキシフェニル)吉草酸の製造
5-[3-(3-メトキシ-4-メタンスルホニルオキシフェニル)プロピル]-2,4-イミダゾリジンジオン10 g、小豆抽物60 gを0.1 Mリン酸バッファー (pH 9.0) 900 ml、アセトン100 mlに加え、50°Cにて24時間振とうした。この反応液を高速液体クロマトグラフィーにて分析したところ、転換率は91%であった。

高速液体クロマトグラフィー条件

カラム: CHIRALPAK-AD (ダイセル化学工業製)

移動相: n-ヘキサン/エタノール/トリフルオロ酢酸 = 680 / 320 / 1

流速: 1 ml/min

温度: 室温

検出: UV (220 nm)

【0036】参考例13

(R)-2-アミノカルボニルアミノ-5-(3-メトキシ-4-メタンスルホニルオキシフェニル)吉草酸の製造
アルスロバクター・クリスタロポイエテス IF0142 35を500 mlのTSB培地(前出)を含む2 l容坂口フラスコ(2本)に接種し、28°Cで24時間振とう

下で増殖させた。得られた培養液(約1 l)を、1%シヨ糖、2%コーンスティーブリカ、0.5%酵母エキス、1%尿素、0.25%KH₂PO₄、0.1%MgSO₄・7H₂O、1%CaCO₃からなる120 lの培地を含む200 l容発酵槽(fermenter)に移し、28°Cで4日間通気攪拌培養を行った。5-[3-(3-メトキシ-4-メタンスルホニルオキシフェニル)プロピル]-2,4-イミダゾリジンジオン(100 g)をN, N-ジメチルホルムアミドに溶解し、基質溶液(1 l)を調製した。上記で得られた培養液(10 l)に2 M NH₄OH-NH₄Cl緩衝液pH 9.0 (1 l)および基質溶液(1 l)を加え、50時間後にさらに培養液(1.5 l)を追加して、37°Cで90時間攪拌しながら反応を行った。反応後、反応液中の基質と生成物をHPLCで測定した結果、反応の変換率は96.2%、生成物(R-体)の光学純度は99%以上であった。

高速液体クロマトグラフィー条件

カラム: Inertsil ODS

移動相: 20 mMリン酸二水素カリウム / アセトニトリル = 8 / 2

流速: 0.8 ml/min

温度: 室温

検出: UV (220 nm)

この反応液(1.35 l)を硫酸でpH 7に調整した後、遠心分離して上清液(13.2 l)を得た。上清液を硫酸でpH 2に調整し、冷却晶出して粗結晶(65.0 g)と母液(10.9 l)を得た。母液は吸着樹脂HP-20(500 ml)のカラムに通液し、洗浄後0.2 Nアンモニアを含む10%イソプロピルアルコール水(2 l)で溶出し、得られた有効区分を硫酸でpH 2に調整し、冷却晶出して粗結晶(22.2 g)を得た。先に得られた粗結晶(65.0 g)と合わせアセトン(4.4 l)で溶解し、活性炭(4.4 g)を加えて30分間攪拌した後ろ過し、得られたろ液にヘキサン(5 l)を加えて冷却晶出して(R)-2-(アミノカルボニルアミノ)-5-(4-メタンスルホニルオキシフェニル)ベンタノ酸精結晶(88.2 g)を得た。

¹H-NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.62 (4H, m), 2.60 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.11 (1H, m), 5.54 (2H, s), 6.21 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.79 (1H, d, J = 1.8 and 8.3 Hz), 7.02 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.4 (1H, br s).

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3436, 1688, 1360.

融点 154 °C (アセトン、n-ヘキサン)

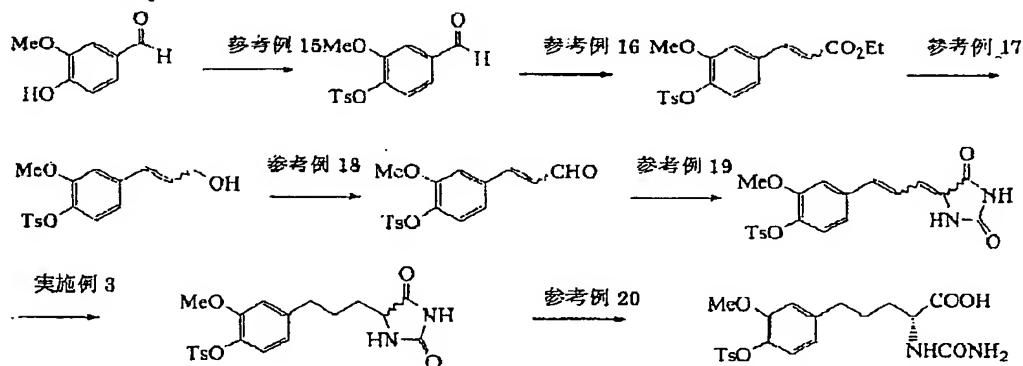
$[\alpha]_{25}^D = -4.0$ (c = 1.02, 酢酸).

【0037】参考例14

(R)-2-ヒドロキシ-5-(3-メトキシ-4-メタンスルホニルオキシフェニル)吉草酸の製造
2-アミノカルボニルアミノ-5-(3-メトキシ-4-メタンスルホニルオキシフェニル)吉草酸30 g (83 mmol)を、

酢酸93 ml, 硫酸44 gの水溶液600 mlに懸濁させ、0°Cに冷却した。次いで亜硝酸ナトリウム6.92 gの水溶液を0°Cを保ちながら1時間かけて滴下した。滴下終了後、室温で一晩攪拌した。その後オイルバスで50°Cに加温し、亜硝酸ナトリウム34 gの水溶液を90分間かけて滴下した。さらに同温で攪拌した後、酢酸エチルを加えて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムを加えて乾燥した後、減圧下濃縮して表題化合物25.7 g(純量23.0g, 収率87%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 1.80 (4H,



のように表される。

【0039】参考例15

3-メトキシ-4-(トリルスルホニルオキシ)アセトフェノンの製造

バニリン59.26 g、炭酸カリウム67.33 g、p-トリルスルホニルクロライド90.0 g、アセトン350 mlを還流温度にて4時間攪拌した。この反応液を氷水1500 ml中に加え、析出した粗結晶をろ取した。これを酢酸エチル約800 mlより再結晶して表題化合物90.65 g(76%)を得た。

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ: 2.44 (3H, s), 3.63 (3H, s), 7.25-7.40 (5H, m), 7.75 (2H, d, J = 8.4 Hz), 9.88 (1H, s).

IR (KBr) ν cm⁻¹: 1700, 1370, 1185.

融点 126 - 127 °C (酢酸エチル)。

参考例16

エチル 3-(3-メトキシ-4-トリルスルホニルオキシフェニル)プロペノエート

3-メトキシ-4-トリルスルホニルオキシベンズアルデヒド100 g (0.326 mol), ジエチルホスホノ酢酸エチル81.7 gをジメチルホルムアミド500 mlに溶解し、約10°Cに冷却した。これに、水素化ナトリウム、油性15.8 gを加えて、室温にて90分間攪拌した。この後、水中にこの反応混合物を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄した後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。減圧下濃縮して、表題化合物を黄色の油状物(112.5 g, 92%)として得た。

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ: 1.32 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.44 (3H, s), 3.59 (3H, s), 4.25 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.34 (1H, d, J = 16.2 Hz), 6.9-7.8 (8H, m).

m), 2.66 (2H, m), 3.17 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.28 (1H, m), 6.80 (2H, m), 7.19 (1H, d, J = 8.0 Hz). MS (SIMS) m/z : 319 (M⁺).

【0038】なお、以下の実施例3および参考例15~20を反応式でまとめると、次のスキーム

【化17】

IR (KBr) ν cm⁻¹: 1715, 1375, 1185.

MS (SIMS) m/z : 377 (M⁺).

【0040】参考例17

3-(3-メトキシ-4-トリルスルホニルオキシフェニル)-2-プロペノ-1-オールの製造

エチル 3-(3-メトキシ-4-トリルスルホニルオキシフェニル)プロペノエート112 g (0.298 mol), をジエチルエーテル500 mlに溶解し、約10 °Cに冷却した。これに、水素化アルミニウムリチウム10.89 gを加えて、約20 °Cにて2時間攪拌した。この反応混合物に水、次いで1N塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄した後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。減圧下濃縮して、黄色の油状物(87.8 g)を得た。この粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(シリカゲル2000 g, n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1)により精製して、表題化合物40.6 g(41%)を得た。

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ: 2.42 (3H, s), 3.53 (3H, s), 3.85 (1H, d, J = 1.9 Hz), 4.30 (2H, m), 6.35-7.75 (9H, m).

IR (KBr) ν cm⁻¹: 1605, 1375, 1185.

MS (SIMS) m/z : 334 (M⁺).

参考例18

3-(3-メトキシ-4-トリルスルホニルオキシフェニル)-2-プロペナールの製造

3-(3-メトキシ-4-トリルスルホニルオキシフェニル)-2-プロペノ-1-オール40.2 g (0.120 mol), をトルエン200 mlに溶解し、これに二酸化マンガン255.7 gを加えて、室温にて6.5時間攪拌した。不溶物をろ過して除き、母液を減圧下濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフ

イー（シリカゲル 1000 g, n-ヘキサン／酢酸エチル＝1/1）により精製して、表題化合物12.7 g (32%) を黄色結晶として得た。

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ: 2.45 (3H, s), 3.62 (3H, s), 6.61 (1H, dd, J = 7.4 and 16.1 Hz), 7.0 - 7.8 (8H, m), 9.68 (1H, d, J = 7.4 Hz).

IR (KBr) ν cm⁻¹: 1675, 1375, 1185.

融点 109 - 112 °C (n-ヘキサン, 酢酸エチル)。

【0041】参考例19

5-[3-(3-メトキシ-4-トリルスルホニルオキシフェニル)プロペニリデン]-2,4-イミダゾリジンジオンの製造
ジエチル 2,4-ジオキソイミダゾリジン-5-ホスホネート 11.1 g (0.0468 mol) をエタノール350 mL 中で懸濁させ、室温にてナトリウムエトキシド 3.19 g を添加した。0°C に冷却し、3-(3-メトキシ-4-トリルスルホニルオキシフェニル)-2-プロペナール 12.6 g を加えて、室温下にて5時間攪拌した。この後、氷水1500 mL を加え、析出した固体をろ取した。水にて洗浄し、乾燥して表題化合物を黄色結晶 (15.1 g, 96%) として得た。

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃ and DMSO-d₆) δ: 2.46 (3H, s), 3.10 (1H, br s), 3.56 and 3.58 (3H, s), 6.2 - 7.8 (10H, m), 10.6 (1H, br s).

実施例3

5-[3-(3-メトキシ-4-トリルスルホニルオキシフェニル)プロピル]-2,4-イミダゾリジンジオンの製造
5-[3-(3-メトキシ-4-トリルスルホニルオキシフェニル)プロペニリデン]-2,4-イミダゾリジンジオン 15.0 g (0.036 mol)、パラジウム-炭素(wet) 10 g、メタノール 1000 mL、テトラヒドロフラン 100 mL に懸濁させ、水素ガスを導入し、常圧、室温下で2.5時間攪拌した。この後、パラジウム-炭素を沪去し、減圧下濃縮し、乾燥して表題化合物 13.5 g (89%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ: 1.71 (4H, m), 2.41 (3H, s), 2.54 (2H, m), 3.51 (3H, s), 4.03 (1H, m), 6.4 -

7.1 (3H, m), 7.27 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.1 Hz), 9.2 (1H, br s).

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3250, 1730, 1375, 1185.

MS (SIMS) m/z : 419 (M⁺).

【0042】参考例20

(R)-2-アミノカルボニルアミノ-5-(3-メトキシ-4-トリルスルホニルオキシフェニル)吉草酸の製造

5-[3-(3-メトキシ-4-トリルスルホニルオキシフェニル)プロピル]-2,4-イミダゾリジンジオン 5.0 g、小豆抽出物 26 g を 0.1 M リン酸バッファー (pH 9.0) 450 mL、アセトン 50 mL に加え、50 °C にて 24 時間振とうした。小豆抽出物 4 g およびアセトン 10 mL に追加して、さらに 4 時間振とうした。この反応液を高速液体クロマトグラフィーにて分析したところ、転換率は 93% であった。

高速液体クロマトグラフィー条件

カラム: CHIRALPAK-AD (ダイセル化学工業製)

移動相: n-ヘキサン/エタノール/トリフルオロ酢酸 = 750 / 250 / 1

流速: 1 mL/min

温度: 室温

検出: UV (280 nm)

この反応液から参考例5と同様にして、表題化合物の白色結晶 3.2 g を得た。

¹H-NMR (90 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.58 (4H, m), 2.42 (3H, s), 2.54 (2H, m), 3.48 (3H, s), 4.10 (1H, m), 5.55 (2H, br s), 6.19 (1H, d-like, J = 8.2 Hz), 6.66-7.00 (3H, m), 7.43 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.69 (2H, d, J = 8.4 Hz), 12.35 (1H, br s).

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3445, 1692, 1380, 1173.

【0043】

【発明の効果】本発明の方法により光学活性な5-フェニル-2-ヒドロキシ吉草酸類が高収率、高立体選択的に製造できる。該化合物は医薬中間原料として有用である。

CA data of Reference 22

L5 1 JP2000309575/PN

=> D L5 BIB ABS

L5 ANSWER 1 OF 1 CA COPYRIGHT 2006 ACS on STN

AN 133:321884 CA Full-text

TI Preparation of hydantoins

IN Yamano, Toru; Kawata, Mitsuru; Momose, Yu

PA Takeda Chemical Industries, Ltd., Japan

SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 16 pp.

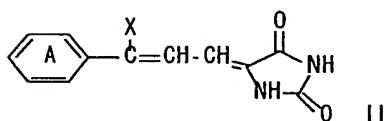
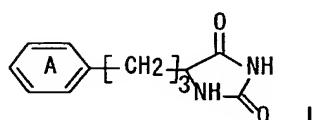
CODEN: JKXXAF

DT Patent

LA Japanese

FAN. CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	JP 2000309575	A2	20001107	JP 1999-120780	19990427 <--
PRAI	JP 1999-120780		19990427		
OS	CASREACT 133:321884; MARPAT 133:321884				
GI					



AB Title compds. I (ring A = (un)substituted benzene ring) or their salts, useful as materials for treatment of diabetes and hyperlipemia, are prepared by reduction of dienes II (X = H, Cl; ring A = same as I) or their salts. 5-[3-Chloro-3-(4-methanesulfonyloxyphenyl)propenylidene]-2,4-imidazolidinedione (prepared from p-hydroxyacetophenone) was reduced with H in the presence of Pd/C in MeOH at room temperature for 4 h to give 98% 5-[3-(4-methanesulfonyloxyphenyl)propyl]-2,4-imidazolidinedione, from which (R)-2-hydroxy-5-(4-methanesulfonyloxyphenyl)valeric acid was prepared